Kök Hücre Biyolojisi

Doç. Dr. Sevinç İNAN, Prof. Dr. Kemal ÖZBİLGİN

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı- MANİSA
sevincinan@yahoo.com , kemalozbilgin@yahoo.com

Organizmayı oluşturan hücreler çoğalma, bölünme ve büyüme özellikleri açısından birbirlerinden farklılıklar göstermektedirler. İleri farklanma gösteren eritrositler ve sinir hücrelerinin bölünmedikleri kabul edilir ve bu hücreler post mitotik hücreler olarak tanımlanır. Bazı hücreler, uygun sinyaller ile uyarıldıklarında bölünmek üzere sessiz kalırlar. [1]

Canlı vücudunda uzun süre bölünebilen, kendini yenileyen ve aynı zamanda vücudun ihtiyacına göre farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen hücreler ‘‘kök hücreler’’ olarak bilinmektedir. Farklılaşmamış kök hücrelerin, diğer hücrelerden farklı olarak başlangıçtaki hücrenin karakteristik özelliklerini taşıyan en az bir benzer hücre oluşturabilme yeteneği (self-renewal); tek bir hücreden birden fazla hücre serisine farklılaşabilme yeteneği (multi-lineage differentiation) ve bir dokunun işlevsel olarak yeniden yapılandırılması özellikleri vardır. [2]

Kök hücreler, genlerin kontrolü altında aldıkları sinyale göre birçok dokuya kaynaklık edebilmelerine rağmen, özelleşmiş bir hücrenin işlevini yerine getiremezler. Laboratuvar ortamında kök hücreler uzun zaman süreçlerinde çoğalabilirler. Okarma ve ark. tarafından, embriyonik kök hücre serilerinin 300-400 döngü boyunca çoğalabildikleri gösterilmiştir.[3] Bu sınırsız bölünme yetenekleri *telomeraz enzim* aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Bu enzim doğrusal kromozomların ucunda bulunan, tekrarlanan ‘‘TTAGGG’’ DNA dizileri olan telomerlerin kısalmasını önlemektedir. Telomerler ne kadar uzun olursa, hücrelerin bölünme kapasitesi de o kadar fazla olur. Bir hücrede telomeraz ne kadar aktifse telomer uzunluğu da o kadar korunabiliyor demektir. Kök hücrelerde de çok aktif telomeraz enzim aktivitesi ve buna bağlı uzun telomer zinciri vardır. Bu nedenle, kök hücreler çok uzun sınırsız bölünme yetenekleri ile kendilerini kopyalarlar. İnsan germ, tümör[4] ve embriyonik[5] ve erişkin kök hücre[6] serilerinde yüksek telomeraz enzim aktivitesi bulunmuştur.

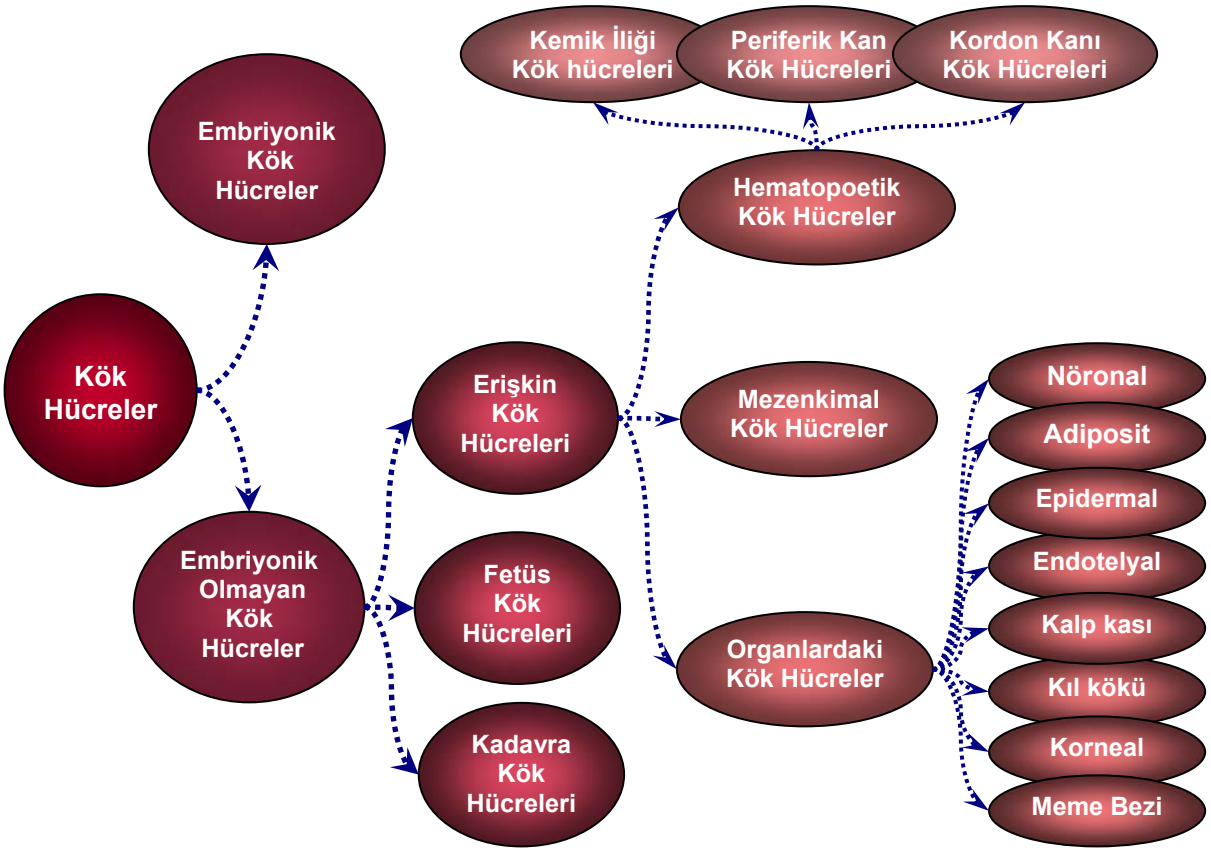
Tarihçeyi kısaca değerlendirdiğimizde, laboratuvarda hücre çalışmaları in vitro fertilizasyon-embriyo transferi (İVF-ET) çalışmaları ile başlamış, 1968 yılında, Edwards ve ark. tarafından insan ovumunun invitro fertilizasyonu gerçekleştirilmiştir.[7] 1978 yılında, İngiltere'de İVF-ET yöntemi uygulanarak doğan ilk bebek Louise Brown olmuştur.[8] 1981 yılında Evans ve Kaufman'ın fare embriyonik kök hücrelerini elde etmeleri ile çalışmalar hız kazanmıştır.[9] İnsan embriyonik kök hücre çalışmalarına pre-implantasyon tanı amacı ile başlanmıştır. 1998 yılında Thomson ve ark., ailelerin yazılı izni ile araştırma amaçlı olarak bağışlanmış embriyolardan, invitro uygun koşullarda ektoderm, mezoderm ve endoderm kökenli hücreleri farklılaştırarak, insan embriyonik kök hücre serileri elde etmişler ve bu alanda çığır açmışlardır.[10]

Yapılan çalışmalar sonunda, bir dokudan elde edilen kök hücrelerin, uygun ortam şartlarında, uygun uyarılarla farklı doku hücrelerine dönüşebilme yetenekleri gösterilmiştir. Bu kavram *plastisite (transdiferansiyasyon)* olarak tanımlanmıştır.[11] Kök hücreler, totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere 3 grup altında tanımlanmaktadır. [12]

Totipotent kök hücre : *Totus*-Tam, bölünmemiş; *Potentia*-Güç. Fertilizasyon ile spermiyum ve ovumun birleşmesi ile oluşan zigot, vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip ilk embriyonik hücredir. Bu hücreye her şeyi yapabilen anlamında *"totipotent hücre"* denir. Bu terim embriyonun 5. gününe kadar olan tüm blastomerleri için geçerlidir (erken embriyonik dönem). Tam ve işlev gören bir canlıyı oluşturabilecek tüm hücre tiplerine farlılaşabilir. Plasenta ve amniyon kesesi gibi embriyo dışı dokulara da farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Totipotent hücreler gelişmenin ileri evrelerinde pluripotent hücrelere dönüşebilirler.

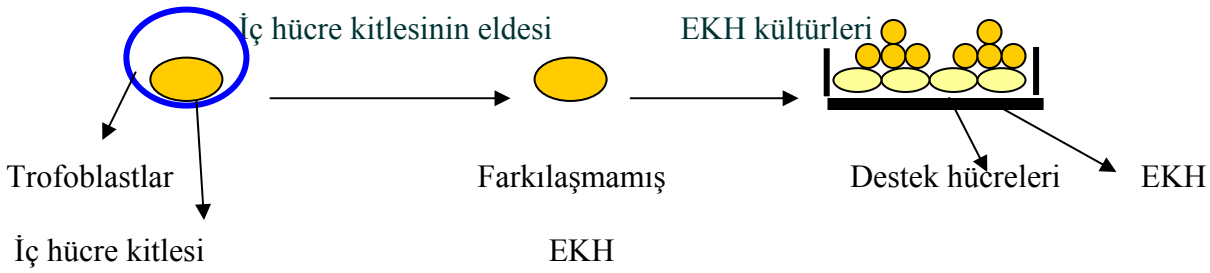
Pluripotent kök hücre : Fertilizasyondan sonra, pre-implantasyon döneminde 5. günde oluşan blastosist evresindeki embriyoda bulunan hücrelerdir. Blastosist; trofoblastik hücreler, blastosöl ve iç hücre kitlesi olmak üzere 3 yapıdan oluşmuştur. Embriyonik kök hücrelere kaynaklık eden iç hücre kitlesinden elde edilen hücreler *pluripotent kök hücreler* olup, gerekli ortam sağlandığında yaklaşık 200 hücre türüne dönüşebilecek potansiyele sahipler; ancak işlev gören bir organizmayı oluşturamazlar.[10]

Multipotent kök hücre : Bu hücreler, embriyonik gelişmenin daha ileri evresine ait hücreler olup, özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler ve erişkin kök hücrelerine dönüşürler. Erişkin kök hücreleri de, bulundukları dokunun hücre tipini üretirler. Örneğin, multipotent bir kan hücresi, özelleşmiş kan hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Multipotent hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar. **Kök Hücre kaynakları:** Kök hücre kaynakları ***Şekil 1'*de** gösterilmiştir.



Şekil 1. Kök Hücre Kaynakları

1. Embriyonik kök hücreler (EKH): Blastosist evresindeki embriyonun iç hücre kitlesinden elde edilen pluripotent hücrelerdir. Vücuttaki herhangi bir farklılaşmış hücreyi oluşturma yeteneğindedirler. EKH'ler, çekirdeği çıkartılmış bir ovumla kaynaştırılarak elde edilmiş olan (klonlanmış) bir embriyodan da elde edilebilir. Embriyonik kök hücreden elde edilen hücre kümeleri embriyoid cisimcikler olarak adlandırılmaktadır. Bunlar plasenta dışında, ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından köken alan çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilir.[13]



Şekil 2. Embriyonik kök hücre (EKH) eldesi

Embriyonik kök hücreler, hücre yüzey belirteçleri olarak Oct-4, SSEA-1, TRA1-60, TRA1-81 eksprese ederler. İnsan embriyonik kök hücreleri, fare embriyonik fibroblast hücreleri ve "Leukemia Inhibitory Factor"-LIF varlığında bu özelliklerini korumaktadır ***(Şekil 2*).** EKH'lerin farklılaşmadan kendini yenileyebilmesi için birçok faktörün dengede olması gerekmektedir. EKH farklılaşmasının yönlendirilmesi amacıyla, kültür ortamına çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler eklenerek, farklı destek hücreleri kullanılarak ve gen aktarımı ile çalışmalar yapılmaktadır.[13,14] Sox-2, Oct-4 ve Nanog pluripotent embriyonik kök hücre fenotipinin devamlılığının sağlanmasında önemli transkripsiyon faktörleridir.[15] EKH'lerin tedavide kullanımında en önemli faktör faklılaşmanın istenilen yönde kontrol edilmesidir, ancak etik sorunlar nedeniyle EKH kullanımı yasaklanmıştır.

Embriyonik germ hücreleri (EGH) : Primordiyal germ hücrelerinden köken alan pluripotent kök hücrelerdir.[16] 5-9 haftalık fetusun gonadal kıvrım ve mezenter bölgesindeki primordiyal germ hücrelerinin kültürü ile elde edilmişlerdir. Primordiyal germ hücreleri, geç embriyonik ile erken fetal gelişim sırasında somatik seri'den ayrılan erişkin gametlerin öncü hücreleridir. İlk olarak farede gözlenen embriyonik germ hücreleri, insanlarda da gösterilmiştir. Pluripotent kök hücreler olarak, uzun süre farklılaşmadan kendini yenileyebilir ve invitro her üç germ tabakasındaki hücreler ve daha az farklanmış progenitör ve öncü hücreler içeren embriyoid cisimleri oluşturabilir. İnvivo deneysel olarak transplantasyonu takiben teratokarsinoma oluşumunu tetiklemektedir. Germ hücrelerinin diabetes, ürolojik ve nörolojik sorunlarda tıbbi tedavide kullanılması için çalışmalar yapılmaktadır.[16]

Embriyonal Karsinoma Hücreleri: Embriyonal karsinoma hücreleri, teratokarsinom olarak adlandırılan germ hücre tümörlerinde bulunan kök hücrelerdir. Teratokarsinomların, öncü germ hücrelerin malign transformasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Embriyonik kök ve embriyonal karsinoma hücreleri transkripsiyon faktörleri Sox2 ve Oct-3/4 ile ilişkilidir. Sox2:Oct-3/4 hedef geni oranındaki küçük değişiklikler kök hücrelerin farklılaşmasını değiştirebilmektedir.[17] İnsanda daha sık olarak testis tümörlerinde rastlanmaktadır.

2. Embriyonik Olmayan Hücreler:

Erişkin kök hücreler: Embriyonik kök hücrelere göre gelişmenin daha sonraki basamaklarında görülen bu hücreler, organizmanın yaşamı boyunca daha sınırlı olmakla birlikte kendilerini yenileyebilme özelliğini korurlar. Erişkin dokulardaki öncü ve özelleşmiş hücrelere farklılaşma yeteneğindedirler. Daha çok elde edildikleri dokuya dönüşme potansiyelleri vardır ve multipotent kök hücrelerdir. Bu hücrelerin, vücut dışında embriyonik kök hücreler kadar uzun süre özelliklerini koruyarak çoğalma yetenekleri yoktur. Kişinin immun sistemine uyum gösterirler, ancak tüm hücre tiplerine dönüşemedikleri için kullanımları sınırlıdır, teratokarsinoma oluşturmazlar. Günümüzde, erişkin kök hücrelerin diğer organ ve dokulara farklılaşması yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Organizmada ancak belirli birkaç hücre türüne dönüşebilen erişkin kök hücreleri, laboratuvar koşullarında gerekli ortam ve sinyaller sağlandığında birçok farklı hücre türüne dönüşebilmektedirler.

En iyi tanımlanmış embriyonik olmayan kök hücreler hematopoetik kök hücreler olmakla birlikte, erişkin kök hücrelerin beyin, barsak, kas, deri/kıl follikülü, kalp, akciğer ve son zamanlarda meme bezi gibi çeşitli doku ve organlarda varlığı gösterilmiştir, hücresel fenotipik yüzey belirteçleri ile ayırt edilebilmektedirler. [18-24] Erişkin kök hücrelerin fizyolojik işlevi doku homeostasisini sağlamakla birlikte doku hasarından sonra rejenerasyonu sağlarlar.

Hematopoetik kök hücreler (HKH): Üzerinde en çok çalışılan ve tedavide yaygın olarak kullanılan erişkin kök hücrelerdir.[18,19] Kendi kendine yenileyebilme ve bütün matür kan hücrelerine farklılaşabilme özellikleri vardır. Kemik iliği, periferik kan, kordon kanı ve fetal

karaciğerden elde edilebilirler. Yüzey belirteçleri başlıca, CD34, CD14, CD45 ve CD133'dür. İntrensek ve ekstrensek sinyaller ile farklılaşmaları düzenlenmektedir. HKH mikroçevresi (niche) tanımlanması ile gelişmenin kök hücre ile çevresi arasındaki etkileşim ile dengede olduğu belirlenmiştir. Son yapılan çalışmalar ile Wnt, Notch, kemik morfojenik protein (BMP), sonic hedgehog ve fibroblast büyüme faktörü'nün HKH hücre farklılaşmasını kontrol ettiği gösterilmiştir.[18,19] Osteoblastik ve damarsal mikroçevre, HKH'nin çoğalma, farklılaşma, mobilizasyon ve homing gibi davranışlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Dolaşımdaki kök hücreler kemik iliği mikroçevresi ile temasa geçerek, endotel ve adezyon moleküleri aracılığı ile buraya yerleşirler. Kök hücre faktörü kemik iliğinde stromal hücreler tarafından salınır ve HKH üzerindeki c-kit antijenine bağlanır. Kök hücre faktörünün, Interlökin-1(IL-1) IL-3 veya IL-6 ile kombinasyonları HKH'lerin eritroid ve myeloid yönde çoğalmalarını sağlar. Sessiz fazdan çoğalma fazına geçmesi için uyarılar gereklidir. Kültür ortamına eritropoetin, G-CSF, GM-CSF veya M-CSF eklenmesi HKH'lerin myeloid öncü hücrelere farklanmasını sağlar.

Normal fizyolojik durumda, HKH ve erişkin kök hücreler, sessiz dönemde uzun süre kalabilirler. Hücre siklusu regülatorlerinden, p21 CIP1 ve p18 INK4C'in HKH'lerin sessiz kalmalarını düzenledikleri gösterilmiştir. Sessiz dönemlerinden ayrıldıklarında, kök hücreler intrensek ve ekstrensek uyarıcı sinyallerin etkisine bağlı olarak kendini yeniler ya da progenitör hücreye farklanırlar. Bu sinyaller pozitif ve negatif regulatorler arasındaki "Yin & Yang" balansını oluşturur. Wnt sinyal yolağı, kök hücrenin kendini yenilemesinde anahtar faktördür. Notch ve hedgehog sinyal yolakları da HSC kendini yenileme için düzenleyici rol oynamaktadır. Diğer sinyaller olan BMP ve TGF-β yolakları kök hücre proliferasyonunun negatif düzenleyicisidirler. BMP ve Wnt sinyali arasındaki karşılıklı etkileşim kök hücrenin geleceği için çok önemlidir. Pozitif ve negatif regulatorler arasındaki çok hassas denge kök hücrenin kendini yenileme ve farklılaşma yolunda gelişmesi in vivo olarak problemli olabilir.

Örneğin, Wnt sinyalinin kök hücre ya da progenitörler de genetik değişikliğe uğraması, lösemi ve diğer kanserlerin gelişmesine yol açmaktadır. [18,19]

Kordon kanı kök hücreleri: Bebeğin doğumunun ilk yarım saati içerisinde alınan plasenta ve göbek kordon kanı erişkin kök hücreler için önemli bir kaynaktır. Kordon kanı kök hücrelerinin avantajları: genç hücreler olmaları; yaşayabilme yeteneklerinin yüksek olması; fazla sayıda elde edilebilir olmaları ve alıcıya kolay uyum sağlamalarıdır. Kordon kanı elde edildikten sonra eritrositler uzaklaştırılarak, dondurularak, sıvı nitrojen içerisinde kordon kanı bankacılığı arşivinde saklanır. Göbek kordon kanı, kök hücre kaynağı olarak 1988 yılından beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. [20-22]

Mezenkimal kök hücreler (MKH) : Kemik iliğinin stroması içinde yer alan uzantılı fibroblast-benzeri multipotent hücrelerdir. CD73, CD54 (ICAM-1), CD105, CD39, CD49e (α5-integrin) gibi belirteçleri eksprese ederler. Uygun koşullarda, osteojenik, kondrojenik, adipojenik yönde farklılaşabilmektedirler.[20,21] Aynı zamanda fibroblast, iskelet kası hücreleri gibi mezodermal hücreler ile, mezodermal kökenli olmayan endotel, nöroektoderm de dahil olmak üzere çok çeşitli hücresine farklılaştıkları gösterilmiştir.

Organlardaki Kök Hücreler:

Adiposit kök hücresi : Yağ dokusundan elde edilen pluripotent kök hücrelerin, kemik iliğinden elde edilen kök hücreler kadar farklılaşma yeteneğine sahip olduğu bildirilmektedir. Lokal anestezi altında, büyük miktarlarda elde edilebilen yağ dokusundan otolog erişkin yağ kök hücreleri olan fibroblast benzeri hücre topluluğu elde edilmektedir. Bu hücrelerin uygun bulundukları doku ve organlarda küçük hasarların giderilmesinde rol oynadığı ve invitro koşullarda adipojenik, kondrojenik, myojenik, ve osteojenik hücreler gibi birçok değişik hücre tiplerine dönüşebileceği gösterilmiştir.[22,23] Mezenkimal kök hücrelere alternatif olarak, doku mühendisliğinde farklı biyo-materyaller üzerinde farklılaştırılarak çeşitli rejeneratif tedavide kullanımları üzerinde çalışılmaktadır. [24]

Kalp kası (kardiyomyosit) kök hücresi : Hasarlı myokardiyumun rejenerasyonunda önemli olan kardiak progenitor hücreler bulunduğu gösterilmiştir. Mezenkimal ve hematopoetik kök hücrelerin ve kahverengi yağ dokusundaki CD133+, c-Kit– ve Sca-1–, hücrelerin kardiyomyositlere farklılaştığı bildirilmiştir. [25,26]

Nöronal kök hücre (NKH): Memeli santral sinir sisteminde yer alan nöron ve nöroglial hücreler aynı progenitor nöronal kök hücresinden köken almaktadır.[27,28] Bu hücreler farklılaşmamış hücreler olarak, sinir sisteminin en az bulunan ve en primordial hücreleridir. Nöronal kök hücrelerin taşıması gereken özellikler şu şekilde belirlenmiştir: (1) Multipotent hücreler olmalı ve sinir sistemi hücrelerinden nöron, astrosit ve oligodendrositlerin bütün alt tiplerine farklılaşabilmelidir. (2) Sinir sistemi hücre tiplerine farklılaşabilme ve sinir sisteminin dejenere veya hasarlanmış bölgelerinde yeniden çoğalabilme yeteneğinde olmalıdır. 3) Seri olarak transplante edilebilir olmalıdır. (4) Kendi kendini yenileyebilir olmalı, aynı potansiyel ve özellikleri taşıyan yeni hücreler üretebilme yeteneğinde olmalıdır.

Multipotent nöronal kök hücreler, santral sinir sisteminin gelişimi boyunca bulunan hücreler olmakla birlikte, erişkinlerde, belirli bölgelerde bulunabilirler. Bir HMG box transkripsiyon faktörü olan, SOX2, farelerde in vivo ve in vitro nöral kök/progenitor hücrelerde gösterilmiştir. Sinir sistemi gelişmesi sırasında, NKH'lerin, SSEA-1, HNK-1, PSA-NCAM, prominin-1, gp130, kondroidin sülfat proteoglikanları, heparan sülfat proteoglikanları, cystatin C, galectin-1, glikolipidler, ve Notch I eksprese ettikleri gösterilmiştir.[28-29]

Epidermal kök hücre: Erişkin derisinde herbir kıl follikülü, kök hücreler içermektedir. Bu hücreler her kıl siklusunda, follikül rejenerasyonunda ve yara iyileşmesi sırasında re-epitelizasyonda önemlidirler. Kendini yenileyen ve multipotent olan kök hücrelerin bir kısmı bazal lamina ile temasını devam ettirirken, diğerleri suprabazal yerleşimlidir. Bu hücreler, kolay elde edilebilmeleri açısından önemli bir kök hücre kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Folliküler epitel Sonic hedgehog eksprese eden epidermal plakod hücrelerinden köken almaktadır. [30]

Sindirim sistemi epitel kök hücresi: Organizmanın yaşamı boyunca kök hücrelerden köken alan farklılaşmamış epitel hücreleri sindirim sisteminde hızlı hücre yenilenmesini sağlarlar. Epitel hücre yenilenmesi; epitel ve bağ dokusu arasındaki hücre-hücre ve hücre-hücredışı matriks etkileşiminin sıkı bir kontrolü altındadır.[31] Özellikle kök hücre etrafındaki mikroçevre "niche" bu kontrolde çok önemlidir ve sindirim sisteminde görülen birçok hastalık ve kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sindirim sistemi epitelinin yenilenmesinde rol oynayan önemli faktörler: Wnt/T-hücre faktörü-katenin (TCF/beta-catenin), Notch, Sonic hedgehog (Shh)/kemik morfogenik protein (bone morphogenetic protein-BMP) sinyal yolaklarıdır.[31]

Kanser kök hücresi: Kanser progenitor hücreleri kök hücre-benzeri özellikleri olan hücrelerdir ve kanser başlangıcında, ilerlemesinde, lokal invaziv kanserlerin yaygınlaşması ve tedavisi olmayan döneme girmesinde önemli rol oynarlar. Karsinogenezde, göç eden kanser progenitor hücreleri, tümör gelişimindeki kaskadda rol oynayan hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve integrinlerden etkilenmektedir.[32] Kanser progresyonunda, lokal kanser progresyonu ve mikrometaztatik olaylar; onkojenik sinyal yolaklarını aktive etmekte ve tümör oluşumu kemik iliği gibi farklı alanlarda gelişmektedir. Tedavi olarak, kanser progenitor hücrelerin selektif moleküler olarak hedef alınması çoğu lokal ve metastetik kanserin teşhis ve tedavisinde önemli olduğu öne sürülmektedir.

Kök hücreler günümüzde hangi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır?

Nöron, kardiyomyosit, kondrosit gibi farklılaşmış hücreler yaşlanma, travma ve dejeneratif hastalıklar sonucunda ciddi hasarlara uğradıklarında doğal biçimde yenilenemezler. Değişik hücre türlerine farklılaşabilme potansiyeli olan kök hücrelerin, çoğalmalarının kontrol edilebilmeleri halinde, in-vitro laboratuvar ortamlarında gerekli olan hücre tiplerine dönüştürülmeleri mümkün olmuştur. Yeni ilaçların geliştirilmesinde, etkinliklerinin ve sitotoksisitelerinin değerlendirilmesinde, gen tedavilerinde, organizmayı oluşturan hücrelerin hasarlanması ya da ölmeleri durumunda kök hücrelerin kullanılabileceği öngörülmektedir.

Günümüzde embriyonik ya da erişkin dokulardan elde edilen kök hücrelerin, uygun ortam ve koşullar oluşturularak bir çok hücre tipine in-vitro koşullarda farklılaştırılmaları sağlanmıştır. Ancak farklılaştırılan hücrelerin, in-vivo tedavide kullanımları için hücrelerin çoğalma kontrol mekanizmalarının ve genetik yapılarının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Elde edilecek bu hücrelerden oluşturulacak hücre-doku ya da organların hasarlı olan bölgeye aktarılması yerine koyma (reperatif) ve tamir etme (rejeneratif) tedavilerini yolunu açacaktır. Bu konuda çalışmalar kök hücrelerden in-vitro koşullarda belirli şartlar ve ortamlar yaratılarak farklılaştırılış hücrelerin in-vivo ortamdaki davranışlarının araştırılmasını gerektirmektedir. Farklılaşan hücrelerin de-diferansiyasyon ve re-diferansiyasyon potansiyelleri, çoğalma ve göçlerinin kontrolü değerlendirilmektedir. Bu konunun aydınlatılması için daha birçok çalışmaya gereksinim olduğu görülmektedir.

Kök hücrelerin, kalp kasının yenilenmesinde, dejeneratif ve inflamatuvar kıkırdak ve kemik hastalıklarında, diyabet tedavisinde, atherosklerozis nedeniyle işlevini yitiren kan damarlarının yenilenmesinde, Parkinson ve Alzheimer gibi santral sinir sistemi hastalıklarında, omurilik yaralanmalarında, karaciğer hasarlarında ve çeşitli kanserler dahil olmak üzere birçok hastalık gruplarında kullanılabilmeleri için çalışmalar hızla devam etmektedir. Klinik olarak, ortopedik kusurlar, impotans gibi bazı ürolojik rahatsızlıklar ve bazı deri hastalıklarında kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar ilerlemiş durumdadır. Ancak, kök hücre tedavisi omurilik yaralanmaları ve dilate kardiyomyopatileri de içermek üzere henüz in vivo, pratiğe yansıyan çok az deneme ve yüz güldürücü gelişme vardır.

Hasarlı miyokarda kardiyomiyosit sağlayacak kök hücre aktarılması, günümüzde kalp nakli dışında tedavi seçeneği olmayan hastalar için umut verici görülmektedir. Çeşitli kaynaklardan elde edilen fetal kardiyomyosit uygulamaları deneysel olarak yapılmakta, ancak immun ve etik sorunlar taşımaktadır. Embriyonik kök hücrelerin etik sorunlar ile kullanılamaması sonucu, otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonunun, iskemik kalp hastalıkları, dilate

kardiyomyopati gibi tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu hastalıkların tedavisinde yer alacağı ileri sürülmektedir. [27, 28]

İskelet sistemi ile ilgili olan gelişimsel anomaliler, kemik enfeksiyonları, travma, osteoartrid ve osteoporoz gibi dejeneratif hastalıklar ve tümörlerde kök hücre tedavilerinin kullanılması yönünde çalışmalar planlanmaktadır. İnsan embriyonik kök hücreleri ve insan mezenkimal kök hücrelerinden kıkırdak dokusu üretilmiştir. Kıkırdak oluşumunun kontrol anahtarı olarak SOX 9 belirlenmiştir. Kıkırdak ve kemik onarımı gerekecek hasarlarda, travma ve yaşlılık sonucu ortaya çıkan osteroartrid'de, rejeneratif ve reperatif tedavide kemik iliği stromal hücre topluluğu olan mezenkimal kök hücreler kullanılması daha uygun görülmektedir.

Ayrıca, kemik iliği ve kordon kanından elde edilen kök hücre nakilleri, radyoterapi ve kemoterapi sonrasında hasar gören kan hücrelerinin yerine konulmasını sağlamak amacıyla kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Periferik kan kök hücre tedavisi, hastanın kendi kanındaki kök hücrelerin ayrıştırılarak, kanser tedavisinden sonra hasar gören kan hücrelerinin yerine konulması amacıyla yapılmaktadır. Klasik kanser tedavisine ek olarak yapılan periferik kan kök hücre nakilleri kanser tedavisinin etkinliğini artırabilmek amacıyla kullanılmaktadır. Over kanseri vakalarında, yoğun kemoterapi kullanımına ek olarak kök hücre tedavisi uygulanmaktadır.

Fareler üzerinde diyabetes, parkinson, medulla spinalis hasarlarında kök hücre çalşmaları devam etmektedir. Hücrelerin yeterli miktarda ve saf olarak elde edilmelerinde çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Günümüzde, insan embriyoları ile ilgili kök hücre çalışmaları İVF-ET laboratuarlarında bağışlanan embriyolar üzerinde başlamıştır. İnsan embriyonik kök hücrelerinin saklanması ve bu hücrelerin destek hücreleri olmaksızın çoğaltılabilmesi için çalışmalar yapılmış ancak, etik sorunlar nedeniyle üretimleri, araştırmada veya tedavide kullanımları yasaklanmıştır. Embriyonik kök hücre serilerinin zaman içerisinde mutasyonlardan etkilenip etkilenmeyeceği, olabilecek tümör oluşumları, nakledilen hücrelerin reddinin engellenmesine yönelik deneyimlerin geliştirilmesi, kök hücre çalışmalarındaki sorunlar olarak

gözükmektedir. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) tarafından "Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar" başlıklı bir rapor yayımlanmıştır (http://www.tuba.gov.tr/). Raporda, embriyonik kök hücre çalışmalarıyla ilgili olarak yasal önlemlerin alınması gerektiği uyarısı bulunmaktadır. 19.09.2005 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'deki insan embriyonik kök hücre çalışmaları yasaklanmıştır.

Kaynaklar:

1. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık, Çev. Ed: Prof. Dr. Ramazan Demir, 2006; 87
2. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic barriers and opportunities. Science 2000; 287: 1442-1446.
3. Okarma TB. Human primordial stem cells. Hastings Cent Rep. 1999; 29(2): 30.
4. Aragona M, Maisano R, Panetta S, Giudice A, Morelli M, La Torre I, La Torre F Telomere length maintenance in aging and carcinogenesis. Int J Oncol. 2000; 17(5): 981-989.
5. Hoffman LM, Carpenter MK. Human embryonic stem cell stability. Stem Cell Rev. 2005;1(2): 139-144.
6. Tam WL, Ang YS, Lim B. The molecular basis of ageing in stem cells. Mech Ageing Dev. 2007; 128(1): 137-148.
7. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. Nature. 1969; 221(5181): 632-635.
8. Alsofrom J. 'Test-tube baby' case is legal, moral, medical first. Am Med News. 1978 Aug 4; 21 (30): 1.
9. Evans MJ, Kaufman MH. Establisment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature. 1981; 292: 154-156.
10. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998 Nov 6; 282 (5391):1145-1147.
11. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their trans-differentiation potential. Cells Tissues Organs. 2002; 171(1): 64-76.
12. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell 2000; 100: 157-168.
13. Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. Endocr Rev. 2006; 27(2): 208-219.
14. Yao S, Chen S, Clark J, Hao E, Beattie GM, Hayek A, Ding S. Long-term self-renewal and directed differentiation of human embryonic stem cells in chemically defined conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(18) : 6907-6912.
15. Rodda DJ, Chew JL, Lim LH, Loh YH, Wang B, Ng HH, Robson P. Transcriptional regulation of nanog by OCT4 and SOX2. J Biol Chem. 2005; 280(26): 24731-24737.
16. Kerr CL, Gearhart JD, Elliott AM, Donovan PJ. Embryonic germ cells: when germ cells become stem cells. Semin Reprod Med. 2006; 24(5): 304-313.
17. Freberg CT, Dahl JA, Timoskainen S, Collas P. Epigenetic Reprogramming of OCT4 and NANOG Regulatory Regions by Embryonal Carcinoma Cell Extract. Mol Biol Cell. 2007; 18; 1543-1553.
18. Ross J, Li L. Recent advances in understanding extrinsic control of hematopoietic stem cell fate. Curr Opin Hematol. 2006; 13(4): 237-242.
19. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. Trends Biochem Sci. 2006; 31(10): 589-595.

20. Chen ZX, Chang M, Peng YL, Zhao L, Zhan YR, Wang LJ, Wang R. Osteogenic growth peptide C-terminal pentapeptide [OGP(10-14)] acts on rat bone marrow mesenchymal stem cells to promote differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes: Regul Pept. 2007; 142(1-2):16-23.
21. Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. Clin Lab. 2007; 53(1-2): 81-84.
22. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 2001; 7(2): 211-228.
23. Helder MN, Knippenberg M, Klein-Nulend J, Wuisman PI. Stem cells from adipose tissue allow challenging new concepts for regenerative medicine. Tissue Eng. 2007; 13(8): 1799-1808.
24. Yamada Y, Yokoyama SI, Wang XD, Fukuda N, Takakura N. Cardiac stem cells in brown adipose tissue express CD133 and induce bone marrow non-hematopoietic cells to differentiate into cardiomyocytes. Stem Cells. 2007; 25(5): 1326 -1333.
25. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003; 114:763-776.
26. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, Kultursay H, Kumanlioglu K, Nart D, Pektok E. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2004; 25 (3) : 342-350.
27. Parker MA, Anderson JK, Corliss DA, Abraria VE, Sidman RL, Park KI, Teng YD, Cotanche DA, Snyder EY. Expression profile of an operationally-defined neural stem cell clone. Exp Neurol. 2005; 194(2): 320-332.
28. Ellis P, Fagan BM, Magness ST, Hutton S, Taranova O, Hayashi S, McMahon A, Rao M, Pevny L. SOX2, a persistent marker for multipotential neural stem cells derived from embryonic stem cells, the embryo or the adult. Dev Neurosci. 2004; 26(2-4): 148-165.
29. Yanagisawa M, Yu RK. The Expression and Functions of Glycoconjugates in Neural Stem Cells. Glycobiology. 2007; 17(7):57R-74R.
30. Levy V, Lindon C, Harfe BD, Morgan BA. Distinct stem cell populations regenerate the follicle and interfollicular epidermis. Dev Cell. 2005; 9(6): 855-861.
31. Ishizuya-Oka A. Epithelial-connective tissue cross-talk is essential for regeneration of intestinal epithelium. J Nippon Med Sch. 2005; 72(1): 13-18.
32. Mimeault M, Batra SK. Functions of tumorigenic and migrating cancer progenitor cells in cancer progression and metastasis and their therapeutic implications. Cancer Metastasis Rev. 2007; 26:203-214.